

Thalamic deep brain stimulation in Tourette Syndrome

Citation for published version (APA):

Ackermans, P. C. M. (2011). *Thalamic deep brain stimulation in Tourette Syndrome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20110210pa>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110210pa](https://doi.org/10.26481/dis.20110210pa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

This thesis addresses the results of thalamic deep brain stimulation in patients with Tourette Syndrome. We comprised selection criteria, both short and long-term follow-up and also side-effects.

Tourette Syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder characterized by motor and vocal tics, often associated with behavioural disorders. Symptoms often disappear before or during adulthood. The pathophysiology of TS is still a matter of considerable debate. Current knowledge of cortico– basal ganglia–thalamocortical circuits provide explanations for the beneficial effects of deep brain stimulation (DBS) on tics. When conservative treatment fails in patients with severe TS, DBS may be a therapeutic option. In 1999, thalamic DBS was introduced for intractable TS. Since then, multiple targets have been used in a small number of patients, including the globus pallidus pars interna and the nucleus accumbens, as reviewed in **chapter 2**.

In **chapter 3**, we describe the effects of bilateral thalamic stimulation in one patient and of bilateral pallidal stimulation in another patient, to find out whether one target is the best therapeutic option. Both patients suffered from intractable Tourette syndrome (TS). Any conservative treatment had failed or had been stopped because of unbearable side-effects in the two patients. In both cases, there was no co-morbidity except for associated behavioural symptoms (compulsions). Electrodes were implanted at the level of the medial part of the thalamus (centromedian nucleus, the substantia periventricularis, and the nucleus ventro-oralis internus) in one patient and in the posteroventral part of the globus pallidus internus (GPi) in the other patient. In both cases, deep brain stimulation (DBS) resulted in a substantial reduction of tics and compulsions. These data show that bilateral DBS of the thalamus as well as of the GPi can have a good effect on tics and behavioural symptoms in patients suffering from intractable TS.

Inclusion and exclusion criteria have been formulated to identify good candidates for DBS as addressed in **chapter 4**. The selected patient should be rated according to Diagnostic Confidence Index as a definite case of TS, should be over 25 years of age, fruitlessly received medication and psychotherapy and have severe Tourette Syndrome, classified by YGTSS without psychiatric comorbidity and no common contraindications for neurosurgery.

Chapter 5 is about six patients with intractable TS were invited to take part in a double-blind randomised cross-over trial assessing the efficacy and safety of stimulation of the Centromedian nucleus - Substantia periventricularis - Nucleus ventro-oralis internus crosspoint in the thalamus. After surgery, the patients were randomly assigned to three months stimulation followed by three-month *off* stimulation (group A) or vice versa (group B). The cross-over period was followed by

six-months *on* stimulation. Assessments were performed prior to surgery and at three, six months and one year after surgery. The primary outcome was a change in tic severity as measured by the Yale Global Tic Severity Scale and the secondary outcome was a change in associated behavioural disorders and mood. Possible cognitive side effects were studied during stimulation *on* at one year postoperatively.

Interim analysis was performed on a sample of six male patients with only one patient randomised to group B. Tic severity during *on* stimulation was significantly lower than during *off* stimulation, with substantial improvement (37%) on the Yale Global Tic Severity Scale (mean 41.1 +/- 5.4 vs. 25.6 +/- 12.8, $p=0.046$). The effect of stimulation one year after surgery was sustained with significant improvement (49%) on the Yale Global Tic Severity Scale (mean 42.2 +/- 3.1 vs. 21.5 +/- 11.1, $p=0.028$) when compared to preoperative assessments. Secondary outcome measures did not show any effect at a group level, either between *on* and *off* stimulation or between preoperative assessment and that at one year postoperatively. Cognitive re-assessment at one year after surgery showed that patients needed more time to complete the Stroop Colour Word Card test. This test measures selective attention and response inhibition. Serious adverse events included one small haemorrhage ventral to the tip of the electrode, one infection of the pulse generator, subjective gaze disturbances and reduction of energy levels in all patients. These findings suggest that stimulation of the Centromedian nucleus - Substantia periventricularis - Nucleus ventro-oralis internus crosspoint may reduce tic severity in refractory Tourette Syndrome, but there is the risk of adverse effects related to oculomotor function and energy levels. We concluded that further randomised controlled trials on other targets are urgently needed since the search for the optimal one is still ongoing.

Chapter 6 describes a case-report of a 20-year old female patient suffering from refractory TS with severe psychiatric comorbidity, who was included in a randomized controlled trial stimulating the thalamus. Postoperatively, she developed symptoms not congruent with organic disorders, including hypertonia and periods of loss of consciousness, mutism and swallowing disturbances. Double blind stimulation resulted in a reduction of mainly vocal tics and an increase of hypertonia in the stimulation *off* condition, whereas tics increased with a relief of hypertonia in the stimulation *on* condition. Both medical and psychological interventions appeared to be unsuccessful. The patient eventually died leaving questions about the exact nature and cause of her complications unanswered. This case report demonstrates the complexity of TS and questions the suitability for DBS in case of severe psychiatric comorbidity. During preoperative screening clinicians should be alert on potential masked psychiatric symptoms and they should try to treat the comorbidities prior to surgery for DBS.

Chapter 7 describes a complication which might demand special attention during the planning of thalamic DBS in TS. A 39-year-old man underwent thalamic deep

brain stimulation (DBS) because of intractable Tourette Syndrome (TS). Immediately post-operatively, he complained about diplopia and dizziness. The neurological examination revealed vertical gaze palsy with preserved vertical oculo-cephalic movements. The post-operative computed tomography (CT)-scan revealed a discrete high-density lesion across the midline at the distal end of the left electrode. This area corresponds with the pretectal area including the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (riMLF), with sparing of the oculomotor and rubral nuclei. Six months postoperatively maximal up- and downward smooth pursuit eye movements were achieved. Upward saccadic velocities were still reduced by 20-25 degrees. Examination of both horizontal and vertical eye movements during DBS-surgery, especially when the thalamus is targeted, is recommended.

Chapter 8 addresses side-effects reported by two patients after thalamic DBS who were not participants of the trial. Post-operatively, the patients reported changes in penile erection. Laboratory testing of penile erection in response to various erotic video clips was performed in stimulation *on* and *off* conditions. DBS of the thalamus was found to have a profound impact on the genital response to visual erotic stimulation and sexual fantasy under laboratory conditions. Penile erection is a complex neurovascular event. The neuronal system involved is often divided into a spinal (generator) and supraspinal (controller) network. Little is known about the supraspinal control. The recent finding of changes in penile erection following deep brain stimulation of the thalamus in two patients has raised the question as to what extent the thalamus is involved in erectile function. The thalamus has generally been regarded as a group of relay nuclei that served as a 'gate' for sexual information from the spinal cord towards higher centres. Recent evidence, however, suggests a more integrated regulatory function. Our review of the literature from 1960 until 2003 revealed 13 reports describing original data (preclinical and clinical). Various thalamic regions, varying from the midline thalamus to the posterior thalamus, have been reported to be activated during erection. The majority of the reports, however, showed that mainly the mediodorsal (MD) nucleus and the centromedian-parafascicular nucleus (Cm-Pf complex) are involved in penile erection. MD is the second largest nuclear aggregation located within the medial part of the thalamus. Anatomically, the MD is closely related to the Cm-Pf complex. The Cm-Pf complex is one of the most important relay stations in which the anterolateral spinothalamic pathway is further processed. This pathway is thought to transmit peripheral sexual sensations. On the whole, the present data on the role of the thalamus in erection are far from complete and future experiments are required to delineate its involvement.

Chapter 9 describes the long-term (6 and 10 years) outcome in terms of tic reduction, cognition and mood and side-effects of medial thalamic DBS in two previously described Tourette patients. We compared the outcome of two patients at 6 and 10 years after surgery with their preoperative status and after 8 months and 5 years of

treatment, respectively. Standardized video recordings were scored by three independent investigators. Both patients underwent (neuro)psychological assessment at all time points of follow-up.

Tic improvement observed at 5 years in patient 1 (90.1%) was maintained at 10 years (92.6%). In patient 2 the tic improvement at 8 months (82%) was slightly decreased at 6 years (78%). During follow-up, case 1 revealed no changes in cognition, but case 2 showed a decrease in verbal fluency and learning which was in line with his subjective reports. Case 2 showed a slight decrease in depression but overall psychopathology was still high at 6 years after surgery with an increase in anger and aggression together with difficulties in social adaptation. Besides temporary hardware related complications no distressing adverse effects were observed. We concluded that bilateral thalamic stimulation may provide sustained tic benefit after at least 6 years but to maximize overall outcome, attention is needed for postoperative psychosocial adaptation, already prior to surgery.

This thesis addresses the results of the study on the efficacy and safety of thalamic DBS in patients with intractable Tourette Syndrome. Although the results of a double blind randomised controlled trial are positive and its safety has been shown after at least 6 years, stimulation-induced side-effects make the search for the optimal target still going on. In the general discussion (**chapter 10**) we put forward the clinical implications and some future challenges.

Samenvatting

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van thalamische diepe hersenstimulatie bij mensen met het Syndroom van Gilles de la Tourette. We hebben achtereenvolgens selectiecriteria vastgesteld, de korte en lange termijn effecten bekeken, alsmede de neveneffecten.

Het syndroom van Gilles de la Tourette (TS) is een neuropsychiatrische aandoening, welke gekenmerkt wordt door motore en vocale tics, vaak gepaard gaande met geassocieerde gedragsafwijkingen. De symptomen verdwijnen vaak na de puberteit. De pathofysiologie van TS is nog steeds niet opgehelderd en voer voor discussie. Er bestaat een rationale voor het effect van diepe hersenstimulatie (DBS) gebaseerd op de huidige kennis en aannames van het cortico-basale ganglia-thalamocortical circuit. Wanneer patiënten met ernstig TS uitbehandeld zijn, kan neurochirurgie een therapeutische optie zijn. In 1999 is thalamische diepe hersenstimulatie bij een reeds uitbehandelde patiënt met TS voor het eerst beschreven. Sindsdien zijn er meerdere hersengebieden gestimuleerd in een zeer selecte patiëntengroep, zoals globus pallidus internus en nucleus accumbens.

In de literatuur zijn meerdere targets, zoals globus pallidus internus en nucleus accumbens, gekozen voor DBS bij TS. In **hoofdstuk 2** wordt hiervan een overzicht gegeven.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de effecten van DBS in twee patiënten waarvan er één thalamische stimulatie krijgt en de andere pallidale stimulatie, dit om uit te vinden welke target het beste is. Beide TS patiënten zijn uitbehandeld, aangezien conservatieve therapie faalde of onacceptabele bijwerkingen had. Beide patiënten hadden geen co-morbiditeit anders dan de geassocieerde gedragsafwijkingen (compulsies in beide gevallen). In een patiënt werden de electrodes geïmplanteerd in het mediale deel van de thalamus op een kruispunt van drie kernen (de centromedian nucleus, de substantia periventricularis en de nucleus ventro-oralis internus), terwijl de andere patiënt electrodes kreeg geplaatst in de globus pallidus internus. In beide gevallen resulteerde de stimulatie in een substantiële tic-reductie en een verbetering van de compulsies. Uit deze resultaten is geen onderscheid te maken tussen bovengenoemde targets bij de behandeling van patiënten met TS.

De in- en exclusiecriteria om geschikte patiënten te selecteren voor DBS worden in **hoofdstuk 4** beschreven. Samenvattend moet de patiënt een zekere diagnose van TS hebben volgens de 'Diagnostic Confidence Index' en er moet sprake zijn van een ernstige vorm zoals geclassificeerd door de 'Yale Global Tic Severity Scale'. De geselecteerde patiënt moet ouder zijn dan 25 jaar en uitbehandeld zijn, zowel medicamenteus als gedragsmatig, alvorens voor een eventuele operatie in aanmerking te komen. Bijkomend moet de patiënt geen psychiatrische comorbiditeit hebben welke

een neurochirurgische interventie in de weg zou staan. Uiteraard gelden er algemene contra-indicaties voor een operatie die niet specifiek aan TS gebonden zijn.

In **hoofdstuk 5** worden zes Tourette patiënten beschreven welke hebben deelgenomen aan een dubbel-blind gerandomiseerde cross-over studie naar de effecten van thalamisch DBS. Na de operatie werden de patiënten gerandomiseerd in twee groepen, waarbij de stimulatie eerst 3 maanden *aan* en vervolgens *uit* ging (groep A) en vice versa (groep B). Na deze *aan/ uit* periode volgende er een zes maanden durende stimulatie *aan* periode. Steeds werden de patiënten nauwkeurig geobserveerd, zowel voor de operatie, als op 3, 6 en 12 maanden na de operatie. Het primaire doel was om te kijken of de operatie effect had op de ernst van de tics, geobserveerd door de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) en ten tweede om te kijken naar veranderingen in geassocieerd gedrag en geheugen. Geheugen-testen werden alleen maximaal een maand voor en 12 maanden na de operatie afgenomen. Tussentijdse analyse na zes patiënten werd er uitgevoerd, waarbij er maar 1 patiënt in groep B terecht was gekomen. De ernst van de tics tijdens de stimulatie *aan* was significant lag er dan tijdens stimulatie *uit*, met een verbetering van 37% op de YGTSS (gemiddelde 41.1 +/- 5.4 vs. 25.6 +/- 12.8, $p=0.046$). Het effect van stimulatie op de tics na 1 jaar, persisteerde met een verbetering van 49% op de YGTSS (gemiddelde 42.2 +/- 3.1 vs. 21.5 +/- 11.1, $p=0.028$) in vergelijking met pre-operatief. Secundaire uitkomstmaten veranderde in het geheel niet. Cognitietesten na 1 jaar lieten zien dat er meer tijd nodig was om de Stroop-Kleuren-Woord-Kaart test te voltooien. Dit houdt een geringe verslechtering van selectieve aandacht en impulsiviteit in. Er zijn complicaties opgetreden, zoals een kleine bloeding aan het uiteinde van een electrode, een infectie van de pulsgenerator, subjectieve oogbewegingsstoornissen en een verlies in energie in alle patiënten. Deze resultaten suggereren dat stimulatie van de thalamus, nader gespecificeerd het kruispunt van de Centromedian nucleus - Substantia periventricularis - Nucleus ventro-oralis internus een gunstig effect heeft op de ernst van de tics. Hoewel er kans is op bijwerkingen, zoals oogbewegingsstoornissen en verminderd energieniveau.

Hoofdstuk 6 is gewijd aan een 20 jaar oude patiënte met ernstige psychiatrische comorbiditeit, die was geïncloseerd in de gerandomiseerde studie. Post-operatief ontwikkelde deze patiënte symptomen die niet binnen een organisch kader paste, zoals hypertonie, bewustzijnsveranderingen, mutisme en slikstoornissen. Dubbel-blinde evaluatie van de effecten van de stimulatie liet met name een verbetering van de vocale tics zien, terwijl de stijfheid juist toenam als de stimulatie *UIT* werd gezet. Het tegengestelde gebeurde wanneer de stimulatie *aan* werd gezet. Zowel medisch als psychologisch uitvoerige onderzoeken leverde geen verklaring op. Uiteindelijk is patiënte overleden zonder antwoorden te krijgen op vragen over de tegenstrijdige uitkomsten en onverklaarbare neven-effecten. Deze casus geeft aan hoe complex TS kan zijn. Psychiatrische comorbiditeit is een factor waarmee ernstig rekening

gehouden dient te worden alvorens een patiënt een DBS als therapeutische optie voor te stellen.

Hoofdstuk 7 gaat over een opgetreden complicatie, waardoor speciale aandacht vereist is tijdens de peri-operatieve trajectbepaling bij thalamische DBS in TS. Een 39 jaar oude man onderging thalamische DBS wegens uitbehandelde TS. Direct post-operatief klaagde patiënt over dubbelbeelden en duizeligheid. Neurologisch onderzoek liet een verticale blikparese zien met intacte oculocephale oogbewegingen. Post-operatieve CT-scan liet een zeer geringe hyperdense laesie onder de tip van de linker electrode zien. Deze laesie in het pretectale gebied komt overeen met de 'interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (riMLF)', waarbij de nucleus oculomotorisch en nucleus ruber gespaard zijn. Zes maanden post-operatief heeft patiënt weer ongestoorde gladde oogvolgbewegingen in verticale richting, en zijn enkel nog de saccades in opwaartse richting met 20-25 graden verstoord. Uit deze casus leren we dat zowel horizontale als verticale oogvolgbewegingen gedurende de operatie waarbij de thalamus de target is nauwkeurig moeten worden getest.

Hoofdstuk 8 beschrijft bijwerkingen van twee patiënten na thalamische DBS.

Postoperatief bemerkten de twee patiënten thuis een tegengesteld effect van DBS op hun erectie. Zo bemerkte patiënt 1 een stimulerend en patiënt 2 een remmend effect op de erectie. Laboratoriumtesten werden uitgevoerd om de peniele erectie tijdens erotische videofragmenten te meten in de condities waarbij de stimulatie *aan* en *uit* gezet werden. Uit de testen bleek dat DBS van de thalamus onder laboratorium-omstandigheden een duidelijke, zij het niet eenduidige, remmende dan wel stimulerende invloed heeft op de genitale respons tijdens erotische stimuli en seksuele fantasie. Peniele erectie is een complex neurovasculair samenspel. Het neuronale systeem betrokken bij dit proces omvat zowel een spinaal (generator) als een supraspinaal (controller) netwerk. Er is maar weinig bekend over het supraspinale systeem inzake erecties. De recente bevindingen dat er veranderingen in erecties kunnen optreden na thalamische DBS suggereert dat de thalamus betrokken is bij dit proces. De thalamus wordt gezien als een schakelstation van seksuele informatie vanaf spinaal niveau naar hoger gelegen kernen. Recente onderzoeken suggereren een meer gereguleerd regelmechanisme. 13 artikelen met klinische en preklinische data zijn er verschenen van 1960 tot 2006.

Diverse thalamische kernen, variërend van de midline tot posterieure deel, zouden betrokken zijn bij erecties. In de meerderheid van de artikelen wordt de betrokkenheid van mediodorsale kern (MD) alsmede de centromedian-parafascicular kern (Cm-Pf-complex) beschreven tijdens erectie. MD is de tweede grootste kern gelegen in het mediale deel van de thalamus. Anatomisch gezien is de MD nauw betrokken bij het Cm-Pf-complex. Het Cm-Pf-complex is een van de meest belangrijke schakelstations in het spinothalamisch systeem. Dit systeem verzorgt o.a. perifere seksuele sensaties.

Ondanks dit beperkte onderzoek, waarbij de invloed van de thalamus bij erecties is bekeken, is verder onderzoek dan ook aangewezen.

In **hoofdstuk 9** beschrijven we de effecten van thalamische DBS op de tics, geheugen en stemming in twee TS patiënt op lange termijn (na 6 en 10 jaar). We hebben de lange-termijn uitkomsten vergeleken met de eerdere pre-operatieve en post-operatieve resultaten (8 maanden en 5 jaar). Gestandaardiseerde video-opnames zijn gescoord door drie onafhankelijke onderzoekers. Tijdens elk meetmoment zijn er ook neuropsychologische testen afgenomen. Er was er een persisterende tic-reductie van 90.1% na 5 jaar en 92.6% na 10 jaar in patiënt 1. In patiënt 2 was er na 8 maanden een verbetering van tics van 82% en 78% na 6 jaar. Gedurende de follow-up periode was er geen verandering in geheugen bij patiënt 1, terwijl patiënt 2 verminderde verbale fluency en leercapaciteit liet zien, zoals ook door de patiënt was gerapporteerd. Ondanks dat patiënt 2 enige vermindering had van de depressieve klachten bleef er sprake van psychopathologie met name kwaadheid, agressie en moeilijkheden met sociale aanpassing. Er werden tijdelijke hardware gerelateerde complicaties gerapporteerd, zonder beperkende neven-effecten. Uit deze lange termijn evaluatie kunnen we concluderen dat thalamische DBS ook op lange termijn effectief is. Er is speciale aandacht nodig voor psychosociale zorg zowel voor als na de operatie.

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een studie naar de effecten, neveneffecten en veiligheid van thalamische DBS bij patiënten met een ernstige vorm van het syndroom van Gilles de la Tourette. Hoewel de resultaten van een dubbel-blind gerandomiseerd onderzoek positief zijn en de effecten over minstens 6 jaar gekend zijn, zijn er ook stimulatie-gebonden neveneffecten welke onderzoek naar andere potentiële targets rechtvaardigen. In de discussie (**Hoofdstuk 10**) wordt verder nog ingegaan op de klinische relevantie en de verdere uitdagingen bij voortzetten van onderzoek bij mensen met het Syndroom van Gilles de la Tourette.